Aus dem Pharmakologischen Institut der Vereinigten Universität
Halle - Wittenberg

1929

Lane Medical Library

Über Zinkwirkungen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Vereinigten Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Horst Jaeger, Medizinalpraktikant

Halle a. S. 1929

Verlagsbuchhandlung F. C. W. Vogel in Berlin
1931

Referent: Prof. Dr. Kochmann

Korreferent: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Abderhalden

Sonderabdruck aus
„Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie“
Bd. 159, Heft 1/2

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153712_0065

Das Zink steht chemisch als Angehöriger der Berylliumgruppe den Metallen Magnesium, Cadmium und Quecksilber nahe. In pharmakologischer Beziehung aber nähert es sich den übrigen Schwermetallen, die einerseits lokal eiweißfällende und adstringierende bzw. ätzende Eigenschaften besitzen, andererseits auch in ihren resorptiven Wirkungen mannigfaltige Berührungspunkte aufweisen, von denen Poulsson[1] unter anderem eine Lähmung verschiedener Abschnitte des Zentralnervensystems, fettige Degeneration gewisser Organe und Schädigung der Nieren hervorhebt. Selbstverständlich hat jedes der Schwermetalle noch eine besondere, ihm eigentümliche Wirkungseigenschaft, und es ist infolgedessen notwendig, jedes einzelne auch gesondert zu betrachten und zu untersuchen. Im folgenden soll über die Wirkungen des Zinks berichtet werden, und zwar auf Grund von Versuchen in vitro und in vivo, besonders von der Fragestellung aus, ob dem Zink sedative Wirkungen zukommen, welche seine Bezeichnung als metallisches Opium (s. H. Schulz[2]) rechtfertigen.

A. Wirkung des Zinks auf Eiweiß.

Bereits Falck[3] und Heynsius[4] beobachteten, daß durch Zink Eiweißniederschläge entstehen, die im Überschuß des Metallsalzes ab-

[1] E. Poulsson, Lehrb. d. Pharmakol. 9. Aufl. 1930, Leipzig-Oslo, S. 417.

[2] H. Schulz, Vorlesungen über Wirkung und Anwendung der anorganischen Arzneistoffe. Leipzig 1907, S. 280.

[3] Falck, Dtsch. Klin. 1860, Bd. 12, S. 435, 455, 506; 1861, Bd. 13, S. 58, 124, 250, 274.

[4] Heynsius, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1874, Bd. 9, S. 527; 1876, Bd. 12, S. 550.

nehmen. Wie bei allen Wechselwirkungen der Schwermetalle und Eiweißstoffe spielen nach Kodama[1] die H-Ionen eine gewisse Rolle. Unsere Versuche wurden an Hühnereiweiß und Serumeiweiß des Pferdeblutes mit Konzentrationen von Zinkazetat angestellt, die zwischen 0,0025 und 2,016% schwankten. Bei einer Konzentration von 0,1—0,252% Zinkazetat (=0,0296—0,0746% Zn) kommt es zu einer maximalen bzw. quantitativen Eiweißfällung. Bei größeren und kleineren prozentualen Zinkmengen ist eine Abnahme der Fällungsstärke zu beobachten, woraus sich ergibt, daß gewisse niedrige Konzentrationen viel höheren, jenseits des Optimums liegenden in der Wirkung entsprechen. Zum quantitativen Nachweis der Fällungsverhältnisse wurde die Eiweißsäule gemessen, die sich nach Zusatz von Zinklösungen im Serum bildete. Die Einzelheiten sind aus der Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1.

Fällungsversuche an Pferdeserumeiweiß.

Dauer: 24 Stunden. Zimmertemperatur: 20° C. Flüssigkeitstemperatur: 19° C. Serummenge: 1 ccm. Gesamtflüssigkeitsmenge: 10 ccm.

% Zn-azet.	cm Fällungshöhe	% Zn-azet.	cm Fällungshöhe
0,0025	0,1	0,15	3,0
0,005	0,4	0,1764	3,0
0,0075	0,8	0,2016	3,0
0,01	0,9	0,252	3,2
0,012	1,2	0,504	2,2
0,015	1,3	0,756	1,7
0,017	1,5	1,0	1,5
0,02	1,7	1,26	1,0
0,025	1,9	1,512	0,9
0,05	2,2	1,764	0,8
0,075	2,9	2,016	0,5
0,1	3,2	2,52	0,4
0,12	3,0		

Wie bei einer großen Anzahl von Schwermetallsalzen, z. B. Quecksilbersalzen, ist auch beim Zink festzustellen, daß sich in Bestätigung der Ergebnisse von Falck und Heynsius die Zinkeiweißniederschläge im Überschuß des Zinksalzes wieder lösen bzw. die Entstehung des Niederschlages von vornherein gehindert wird.

Auch im Überschuß von Chlornatrium oder anderen Chloriden sind die Zink-Eiweißfällungen löslich. Wie diese Beobachtungen zu erklären

[1] K. Kodama, Journ. of biochem. 1922, Bd. 2, S. 505.

sind, läßt sich auf Grund der angestellten Versuche nicht ohne weiteres entscheiden.

Um die Wirkungen des Zinks auf ein Eiweißgel zu untersuchen, bedienten wir uns der von Fischer[1] angegebenen Fibrinflocke. Das Fibrin wurde in der bekannten Weise hergestellt und 0,25 g in einer n/100 HCl-Lösung aufgeschwemmt und mit verschiedenen Zinkkonzentrationen versetzt, so daß die HCl-Konzentration immer dieselbe blieb. Aus der Höhe der Fibrinsäule läßt sich die quellende oder entquellende Wirkung des Fibrins ermessen.

Aus der Tabelle 2 ergibt sich, daß bei ganz geringen Konzentrationen von Zinkazetat eine Quellungszunahme und bei größeren eine Quellungsabnahme über den Nullpunkt hinaus zustande kommt. Bei den Versuchen mit Agar-Agar wurden grundsätzlich ebensolche Verhältnisse gefunden, wenn auch die Ergebnisse sich nicht so charakteristisch gestalteten.

Tabelle 2.

Quellungsversuche an Fibrin.

Dauer: 48 Stunden. Zimmertemperatur: 17—21° C. Flüssigkeitstemperatur: 16,5—20° C. Substanzmenge: 0,25 g. Substanzhöhe: 0,5 cm.

Versuch	% Zn-azet.	cm Quellungshöhe in Aqua destillata	cm Quellungshöhe in Zn-azet.	% Quellungszu- oder -abnahme
1	10^{-5}	3,4	3,4	± 0
	$3 \cdot 10^{-5}$		3,5	+ 3
	$6 \cdot 10^{-5}$		3,8	+ 11,8
	10^{-4}		4,0	+ 17,5
2	$3 \cdot 10^{-4}$	5,0	4,5	— 10
	$6 \cdot 10^{-4}$		4,4	— 12
	10^{-3}		4,8	— 4
3	$3 \cdot 10^{-3}$	3,3	3,3	± 0
	$6 \cdot 10^{-3}$		3,0	— 9
	10^{-2}		3,2	— 3
4	$3 \cdot 10^{-2}$	4,0	1,7	— 57,5
	$6 \cdot 10^{-2}$		2,1	— 47,5
	10^{-1}		2,9	— 27,5
5	$3 \cdot 10^{-1}$	4,3	1,0	— 76,7
	$6 \cdot 10^{-1}$		1,0	— 76,7
	1,0		1,2	— 72

[1] M. H. Fischer, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1909, Bd. 125, S. 451.

B. Einwirkung auf Fermente.

Fermente werden vielfach als lösliche Eiweißstoffe aufgefaßt. Sollte dies zutreffen, so war zu erwarten, daß die Wirkungen des Zinks auf Fermente sich ähnlich gestalteten wie auf Proteine. Als Ferment wählten wir das Pepsin. Alle Fermente, die bei alkalischer Reaktion ihre Wirkung zeigen wie Erepsin, Pankreasferment, Lipase, Diastase usw., mußten wir ausschalten, da die Zinkazetatlösungen leicht sauer reagieren. Im einzelnen studierten wir die Wirkung des Pepsinfermentes und seine Beeinflussung durch das Zinkion nach der Methode, die G. Franzen[1] angegeben hat.

Reagenzgläser mit je 2 ccm flüssigem Hühnereiweiß wurden mit der Verdauungsflüssigkeit geschüttelt und in den Brutofen bei 37° gestellt. Nach Ablauf von 4 Stunden wurden die Gläser sofort in kaltes Wasser gebracht, um ein Weiterwirken des Fermentes zu verhindern. Dann wurde die Salzsäure durch n/10 NaOH neutralisiert und mit verdünnter Essigsäure schwach angesäuert. In kochendem Wasser wurde das nichtverdaute Eiweiß koaguliert, während

Tabelle 3.

Versuche an Pepsinferment.

Dauer: 4 Stunden. Temperatur: 37° C. Menge flüssigen Hühnereiweißes: 2 ccm. Menge Pepsinglyzerin Grübler: 1 ccm. Menge 3%ige HCl: 1 ccm. Gesamtmenge des Verdauungsgemisches: 10 ccm.

% Zn-azet.	mg unverdautes Eiweiß (trocken) im Zn-freien Kontrollversuch	% Eiweiß-verdauung im Kontroll-versuch	mg unverdautes Eiweiß (trocken) in Zn-haltigen Verdauungsgemischen	% Eiweiß-verdauung unter Zn-Wirkung	% Verdauungs-zu- oder -abnahme
$5 \cdot 10^{-5}$	82	74	89	72	− 2
10^{-4}	82	74	77	76	+ 2
$5 \cdot 10^{-4}$	84	74	81	75	+ 1
10^{-3}	84	74	80	75	+ 1
$5 \cdot 10^{-3}$	81	75	82	76	− 1
10^{-2}	81	75	46	86	+ 11
$5 \cdot 10^{-2}$	77	76	77	76	± 0
10^{-1}	77	76	85	73	− 3
$5 \cdot 10^{-1}$	79	75	127	60	− 15
1,0	79	75	151	53	− 22
5,0	80	75	245	23	− 52
10,0	80	75	294	8	− 63

Anmerkung: 2 ccm Hühnereiweiß wiegen getrocknet 0,32 g, flüssig 2,1 g, also: 0,32 g Trockeneiweiß = 2,1 g flüssiges Eiweiß.

[1] G. Franzen, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1928, Bd. 133, S. 111.

die Peptone gelöst blieben. Der Eiweißniederschlag wird auf vorher gewogenen Filtern abfiltriert und die Filter bei 100° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Nach Abkühlen im Exsikkator wird der Eiweißniederschlag gewogen.

Aus der Tabelle 3 ergibt sich, daß sehr geringe Zinkmengen die Verdauung des Eiweißes durch das Pepsin fördern, analog der beim Fibrin festgestellten Quellungsbeförderung. Größere Zinkkonzentrationen hindern die Verdauungstätigkeit des Pepsins, sei es, daß das Ferment geschädigt oder das Eiweiß durch das Zink unangreifbar gemacht wird.

C. Wirkung des Zinks auf Lipoide.

Zur Verwendung gelangten die Hydrosole von Cholesterin und Lezithin. Das Cholesterinhydrosol wurde nach den Anweisungen von Rudolf Stern[1] hergestellt:

1 g reines Cholesterin wird in 25 ccm absolutem Alkohol durch Erwärmen auf dem Wasserbade gelöst. In einem Rundkolben von Jenaer Glas werden 100 ccm Leitfähigkeitswasser bis zum Kochen erhitzt, und in das siedende Wasser wird unter ständigem Umherschwenken die gleichfalls siedende alkoholische Cholesterinlösung ziemlich rasch hineingegossen. Es entsteht ein milchiges Sol, aus dem der Alkohol im Wasserbade abgedampft wird. Größere Partikelchen werden durch Filtrieren durch Glaswolle entfernt.

Das Lezithinhydrosol wurde durch Auflösung von 5 ccm einer sterilen 10%igen Lezithinemulsion Merck in 10 ccm Diäthyläther, Eingießen der Lösung in 45 ccm Wasser, Schütteln im Schüttelzylinder und nachträgliches Entfernen des Äthers hergestellt, was durch Durchleiten von Luft mittels einer Wasserstrahlpumpe geschah.

Sowohl das Lezithin- wie das Cholesterinhydrosol werden durch Zink gefällt bzw. ausgeflockt. Der Wirkungsbereich des Zinks ist bei den Lipoiden größer als der Fällungsbereich des Zinks für Eiweißstoffe (s. Tabelle 4, S. 144).

D. Einwirkung auf Bakterien.

Unsere Versuche, die die Aufgabe hatten, die Zinkwirkung auf Bakterien festzustellen, wurden mit Bact. coli und Bact. pyocyaneus angestellt. Es zeigte sich, daß selbst nach 120 Stunden eine 25%ige Zinkazetatlösung nicht imstande ist, alle Keime zu töten. Es waren auch nach dieser Zeit noch bewegliche Bakterien vorhanden. Diese geringe bakterizide Wirkung des Zinkions kann vielleicht darauf zurückgeführt werden, daß die Lipoidgrenzschichten durch das Zink derart beeinflußt werden, daß ein Eindringen des Zinks in das Innere des Zelleibes ver-

[1] R. Stern, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1926, Bd. 112, S. 129.

Tabelle 4.

Fällungsversuche an Lipoiden.

Dauer: 24 Stunden. Zimmertemperatur: 20° C. Flüssigkeitstemperatur: 18° C.

% Zn-azet.	Lezithin 0,1 %				Cholesterin 0,1 %			
	2	4	6	24	2	4	6	24
	Stunden				Stunden			
$5 \cdot 10^{-4}$	—	—	—	—				
10^{-3}	—	—	—	—				
$5 \cdot 10^{-3}$	—	—	±	±	—	—	—	—
10^{-2}	—	±	±	±	—	—	—	—
$5 \cdot 10^{-2}$	—	++	+++	+++	±	±	±	++++
10^{-1}	—	++	++++	++++	±	++	+++	++++
$5 \cdot 10^{-1}$	+	+	+	+++	±	+++	+++	++++
1	—	±	+	+++	±	+++	++++	++++
5	±	+	++	+++	+	++	+++	++++
10	—	—	±	+++	—	±	+	+++
15	—	—	—	++	—	—	+	+++
20	—	—	—	—	—	—	±	+++

% Lezithin bzw. Cholesterin	Lezithin 0,1—0,9 % 0,252 % Zn-azet.					Cholesterin 0,1—0,9 %			
	1/4	3/4	2	4	19	1/4	3/4	16	19
	Stunden					Stunden			
0,1	—	+	++	++	++++	—	—	+++	++++
0,3	—	+	++	++++		—	±	+++	++++
0,5	—	++	++	++++		—	+	+++	++++
0,9	±	++	++++			++	++	++++	

Zeichenerklärung.

Gleichmäßige Trübung:	—
Leichte Flockung:	±
Mittelstarke Flockung:	+
Starke Flockung:	++
Flockung mit Sedimentbildung:	+++
Quantitative Fällung:	++++

Anmerkung: Die kolorimetrische Bestimmung der p_H-Ionen ergab Werte von 4,8—5,0. Es ist also keine Änderung der Azidität erfolgt, die auf die Lipoidfällung von Einfluß gewesen sein könnte, sondern dieselbe muß lediglich auf das Zn-Ion zurückgeführt werden.

hindert wird. Ob andere Bakterien sich dem Zink gegenüber abweichend verhalten, wurde nicht untersucht, doch liegen darüber eine Anzahl Angaben vor. So tötet nach R. Koch[1] eine 1%ige Zinkchloridlösung den

[1] R. Koch, Mitteil. d. Kais. Gesundh. Amtes 1881, S. 261.

Micrococcus prodigiosus noch nicht in 60 Tagen. Staphylokokken werden nach McClintic[1] in 25%iger Zinkchloridlösung in 30 Minuten, Bact. coli in 10 Minuten getötet. Milzbrandsporen bleiben nach Koch in einer 5%igen Lösung länger als 30 Tage leben. Die Bakterien des Bodens, welche Zinkblende zu Zinksulfat oxydieren, werden in ihrer weiteren Wirkung durch das freiwerdende Zink nicht beeinflußt. Vichera und Vizza[2] stellten fest, daß Zinksulfat noch in 0,005%iger Lösung entwicklungshemmend sogar auf Tuberkelbazillen wirkt und diese in einer Konzentration von 0,01% derartig geschädigt werden, daß bei der mikroskopischen Untersuchung nur noch wenige Bazillen sichtbar sind.

E. Einwirkung auf Hefepilze.
(Saccharomyces cerevisiae.)

In der üblichen Weise wurde die Gärfähigkeit der Hefe an der Menge der gebildeten Kohlensäure festgestellt. (Kontrollversuche: Hefe + Aqua destillata, Hefe + Zink sulfur.[3], Hefe + Traubenzuckerlösung.) Es zeigte sich dabei das auffallende Ergebnis, daß durch Zinksulfatkonzentrationen von 1,25—22,5% während des 20stündigen Aufenthaltes des Gärgemisches im Thermostaten bei 30—35° C eine erhebliche Beschleunigung der Kohlensäurebildung eintritt (Tabelle 5). Das Versuchsergebnis steht im Einklang mit dem von Bortels[4], der eine Wachstumsförderung sowohl des Aspergillus als auch der Hefepilze durch Zink gefunden hat und daraus die Lebensnotwendigkeit der Substanz für den Stoffwechsel dieser Pilze erschließt. Frouin[5] konnte keinen Einfluß des Zinks auf das Wachstum von Aspergillus nachweisen, während Villedieu[6] eine Wachstumshinderung der Hefe- und Schimmelpilze beobachtete und auch Kostytschew und Medwedew[7] eine Hemmungswirkung auf die Trockenhefe feststellten, da die Reaktionsgeschwindigkeit der Rohrzuckerinversion bzw. die Verarbeitung von Azetaldehyd durch Trockenhefe infolge der Zinkwirkung eingeschränkt wurde, was auf eine Fermentinaktivierung schließen läßt.

[1] M. C. Clintic, Bull. hyg. lab. U. S. publ. health 1905, Nr. 22.
[2] S. Vichera und C. Vizza, Zeitschr. f. Tuberkul. 1921, Bd. 35, S. 103.
[3] Anmerkung, Mit Zinkazetat wurde dasselbe Ergebnis erzielt.
[4] H. Bortels, Biochem. Zeitschr. 1927, Bd. 182, S. 301.
[5] A. Frouin, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1923, Bd. 89, S. 986.
[6] G. Villedieu, Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences 1921, Bd. 173, S. 797.
[7] S. Kostytschew und G. Medwedew, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. 1927, Bd. 164, S. 77.

Tabelle 5.

Versuche an Hefe (Saccharomyces cerevisiae).

Dauer: 20 Stunden. Temperatur: 30–35° C. Hefemenge: 10%. Traubenzuckermenge: 0,5%. Gesamtflüssigkeitsmenge: 10 ccm.

% Zn-sulfur.	ccm CO_2 nach 1 Stunden						Bemerkungen
	1	2	3	5	16	20	
0	0,2	0,3	0,4	0,7	1,3	1,6	Kontrollversuch.
1,25	0,2	0,3	0,4	0,7	1,5	2,0	Für p_H ergaben sich Werte von 4,0—5,0 in den zinkhaltigen Gemischen. In den zinkfreien Kontrollproben betrug $p_H = 7.2$.
2,5	0,4	0,5	0,6	0,9	1,8	1,9	
3,75	0,3	0,4	0,6	0,8	1,2	1,3	
5,0	0,6	0,8	1,0	1,2	2,0	2.0	
12,5	1,3	1,4	1,5	1.7	2,0	2.0	
15,0	1,5	1,7	1,8	1,8	2,0	2,0	
17,5	1,8	1,9	2,0	2,0	2,0	2.0	
20,0	0.5	0,6	0.8	1,0	2.0	2.0	
22,5	1,0	1,0	1,0	1,3	1,8	2,0	

Anmerkung: Molekulargewicht des Zn-sulfur. 287. Atomgewicht des Zn sulfur. 65, also enthält das Zn-sulfur. 22,6% Zn.

F. Einwirkung auf Erythrocyten.

Isotonische, Zinkazetat enthaltende Salzlösungen mit 0,252—2,268% hämolysieren nicht. Die osmotische Hämolyse, ebenso wie die Sapotoxinhämolyse werden durch Zusatz von Zinkazetat gehemmt. Die Ergebnisse stehen mit den Feststellungen Watermanns[1] in Einklang, daß Zink ebenso wie Kupfer und Cadmium eine »eminent schützende Wirkung den hämolytischen Eigenschaften des Äthers gegenüber« besitzen. Die beobachteten Ergebnisse lassen sich dadurch erklären, daß das Zinkion imstande ist, entweder durch die Einwirkung auf die Lipoide oder eiweißhaltigen Grenzschichten die Oberfläche abzudichten und so das Eindringen des Zinks überhaupt zu verhindern. Methodisch gingen wir bei diesen Versuchen so vor:

Es wurde zunächst festgestellt, daß bei einer 0,54%igen NaCl-Lösung fast sofort eine vollkommene Hämolyse eintrat und dann geprüft, in welcher Weise Zusatz von Zinkazetat die Hämolyse beeinflußte.

In ähnlicher Weise wurde die Wirkung des Zinks auf die Saponinhämolyse geprüft, nachdem gezeigt worden war, daß 0,04% Sapotoxin im Verlaufe von $^1/_2$ Stunde eine vollkommene Hämolyse hervorrufen könne. Das Nähere ist aus der Tabelle 6 zu ersehen.

[1] N. Watermann, Biochem. Zeitschr. 1921, Bd. 116, S. 165.

Tabelle 6.

Hämolyseversuche an Erythrocyten des Pferdes.

Vorversuch A.

Resistenzprüfung gegenüber osmotischen Einflüssen.

% NaCl	Hämolyse
0,9	—
0,81	—
0,72	—
0,63	+ (nach 6½ Stunden)
0,54	+ (sofort)

Vorversuch B.

Resistenzprüfung gegenüber Sapotoxin.

% Sapotoxin	Hämolyse
0,02	+ (nach 4 Stunden)
0,04	+ (nach ½ Stunde)
0,06	+ (sofort)

Hauptversuche.

1. Osmotische Hämolyse.

% Zn-azet. in 0,54% NaCl	Hämolyse
0,00063—0,000126	+ (sofort)
0,00126	+ (sofort)
0,00252—0,0063	—
0,0126—0,063	—
0,252—1,26	—

% Zn-azet. in isot. NaCl	Hämolyse
0,252—2,268	—

2. Sapotoxinhämolyse.

% Zn-azet. in 0,06% Sapotoxin	Hämolyse
0,00063—0,000126	+ (sofort)
0,00126	+ (nach ½ Stunde)
0,00252—0,0063	—
0,0126—0,063	—
0,252—1,26	—

G. Einwirkung des Zinks auf die Flimmerbewegung.

In welcher Zeit ein kleines Korkstückchen von den Flimmerzellen der Rachenschleimhaut des abgeschnittenen Froschkopfes 1 cm weit be-

Tabelle 7.

Versuche an Flimmerepithel (Rana temporaria).

Dauer: $2^1/_2$ Stunden. Zimmertemperatur: 23° C. Temperatur der Glukoselösung: 21° C. Temperatur der Zn-Azetatlösung: 21° C.

Versuch	% Zn-azet.	Minuten nach Beginn	Sekunden/cm Flimmerzeit in Glukose	Sekunden/cm Flimmerzeit in Zn-azet.	% Geschwindigkeitszu- oder -abnahme
1	$9 \cdot 10^{-7}$	5	35	28	+ 25
		20		44	— 20,5
		40		55	— 36,4
		60		60	— 41,6
		150		90	— 61,1
2	$9 \cdot 10^{-6}$	5	35	32	+ 9,3
		20		38	— 7,9
		40		48	— 27
		60		50	— 30
		150		50	— 30
3	$9 \cdot 10^{-5}$	5	30	37	— 18,9
		20		40	— 25
		40		35	— 14,3
		60		56	— 46,5
		150		132	— 77,3
4	$9 \cdot 10^{-4}$	5	35	33	+ 6
		20		38	— 8
		40		50	— 30
		60		59	— 40,7
		150		210	— 83,3
5	$9 \cdot 10^{-3}$	5	30	38	— 21
		20		45	— 33,3
		40		65	— 56,8
		60		85	— 68,5
		120		—	— 100,0
6	$9 \cdot 10^{-2}$	1	35	43	— 18,5
		2		58	— 39,6
		10		102	— 65,7
		25		—	— 100,0
7	$9 \cdot 10^{-1}$	1	30	120	— 75
		2		—	— 100,0

fördert wird, wurde in der im Institut üblichen Weise[1] festgestellt. Es wurde nun in zahlreichen Versuchen die Wirkung verschiedener Zinkazetatlösungen untersucht, die in der Weise hergestellt wurden, daß isotonische Zinkazetatlösungen mit froschisotonischer bikarbonatfreier Ringer- bzw. isotonischer Traubenzuckerlösung verdünnt wurden. Je nach Einwirkung und Konzentration ergibt sich eine verschiedene Beeinflussung der Flimmerbewegung. Geringe Konzentrationen können bei kurzer Einwirkung eine Förderung, bei längerer dagegen eine Hemmung der Flimmerbewegung hervorrufen. Erhebliche Konzentrationen hemmen von Anfang an (Tabelle 7).

H. Wirkung des Zinks auf das isolierte Froschherz.

Das Froschherz wurde nach der Methode von Straub-Führer isoliert. Die Bewegungen wurden in der üblichen Weise auf ein Kymographion aufgezeichnet. Es ergab sich, daß bei bestimmten Konzentrationen des Zinkazetats eine Verlangsamung des Pulsschlages eintrat, dann kam es zum Stillstand des Ventrikels, während der Vorhof, wenn auch verlangsamt, weiterschlug. Vor dem Stillstand kam es oft zu einer Halbierung und Drittelung der Kammersystolenzahl, was auf eine Überleitungsstörung schließen läßt. In großen Konzentrationen trat ein vollständiger diastolischer Stillstand des Herzens ein.

I. Wirkung des Zinks auf den isolierten Darm und Uterus des Meerschweinchens.

Die Präparate wurden in der üblichen Weise hergestellt, in Ringerlösung bei konstanter Temperatur suspendiert und die Bewegungen auf ein Kymographion aufgeschrieben. Eine Konzentration von 0,252% Zinkazetat in der Ringerlösung ruft am isolierten Darm und Uterus eine sofortige Tonusabnahme und Stillstand der Bewegungen hervor, nachdem vorher die Größe der automatischen Bewegungen eingeschränkt worden war und die Pause zwischen den einzelnen Kontraktionen verlängert wurde. Wurde das Zinkazetat dem Uterus während einer normalen Erschlaffung zugesetzt, so sah man eine einmalige, sofort eintretende Kontraktion. Am Darm kam es, nachdem die Bewegungen aufgehört hatten, nach einer anfänglichen Erschlaffung gelegentlich zu einem Tonusanstieg. Bariumchlorid und Pilokarpin hatten auf den durch Zinkazetat gelähmten Uterus keinen Einfluß. Bei Verwendung kleinerer Zinkazetatmengen, z. B. 0,0075%, waren die Lähmungserscheinungen durch Entfernen der Giftlösung und Auswaschen wieder rückgängig zu machen.

[1] M. Kochmann, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1930, Bd. 150, S. 23.

K. Wirkung des Zinks auf Frosch, Maus, Kaninchen, Katze.

Zur Prüfung der Zinkwirkung in vivo wurden verschiedene Zinksalze (Zn. acet. u. valerian.[1]) Fröschen, weißen Mäusen, Kaninchen und Katzen in verschiedenen Mengen und auf verschiedenem Wege verabreicht.

Versuche an Fröschen.

Zur Bestimmung der Vergiftungserscheinungen beim Frosch injizierten wir Ranae temporariae im Gewicht von 32—42 g je 1 ccm einer 0,1—1% Zinksalz enthaltenden karbonatfreien Ringerlösung in den Brust- und Schenkellymphsack. In beiden Fällen mit folgendem Ergebnis: Die Tiere zeigten bald eine auffallende Abnahme der spontanen Bewegungen, die im Gegensatz zu der bei Berührung erkennbaren Steigerung der Reflexerregbarkeit stand. Ungefähr 7—8 Stunden nach der Injektion erlosch der Drehreflex und im weiteren Verlauf allmählich auch die übrigen Reflexe unter Abnahme des Tonus der Muskulatur des Rückens und der hinteren Gliedmaßen, wodurch eine Haltung zustande kam, die gekennzeichnet ist durch kyphotische Beugung der Wirbelsäule und Herabsinken des Kopfes. Die Dosis letalis war bei beiden Zinksalzen etwa von derselben Größenordnung und betrug im Mittel 18,2 mg/kg Zink (Metall). Durch Vergrößerung der Gaben wurde der Eintritt des Todes kaum beschleunigt. Am freigelegten N. ischiadicus und der Muskulatur des Beines ergab die Reizung mittels des faradischen Stromes eine Verminderung der Erregbarkeit. Das freigelegte Herz zeigte, wenn der Drehreflex erloschen war, bereits einen systolischen oder diastolischen Stillstand. Dekapitierten wir die Tiere, so zeigte sich bei noch nicht gelähmten Fröschen eine stärkere Blutung als bei gelähmten.

Aus alledem ergibt sich, daß die Lähmung zum Teil zentral bedingt ist, zum Teil aber einer Einwirkung auf Muskulatur und peripheren Nerven zugeschrieben werden muß. Die zentrale Lähmung kann auf Grund der Beobachtungen keineswegs durch unmittelbare Wirkung auf das Zentralnervensystem bedingt sein, sondern wohl ausschließlich mittelbar durch Erlöschen des Kreislaufes.

Versuche an Mäusen.

Die Zinksalze wurden weißen Mäusen in verschiedener Gabe subkutan und per os verabreicht. Beschleunigte und erschwerte Atmung, Urinabgang, Durchfälle waren die hauptsächlichsten Vergiftungssymptome. Die Dosis letalis betrug bei Subkutaninjektion 42,5 mg/kg auf Metall berechnet, bei peroraler Zufuhr 57 mg/kg.

Versuche an Kaninchen und Katzen.

Kaninchen gehen bei peroraler Verabreichung von 0,33 g Zink (Metall)/kg innerhalb von 6 Stunden unter Dyspnoe, Urin- und Kotentleerung zugrunde, also den gleichen Erscheinungen, wie sie bei weißen Mäusen beobachtet wurden. Im chronischen Versuch erfolgte der Tod nach 11tägiger Gabe von 0,034 g Zink (Metall)/Kilogramm. Bei der Katze standen im Vordergrund der Ver-

[1] Molekulargewicht des Zn. valerian. 303. Atomgewicht des Zinks = 65. Also enthält das Zn. valerian. 21,4% Zn., Zn. acetat 29,7%, Molekulargewicht 219.

giftungserscheinungen Erbrechen, Durchfälle und Krämpfe, denen Lähmung folgte. Der Tod trat im akuten Versuch bei subkutaner Injektion von 0,057 g Zink (Metall)/kg nach 3 Tagen, im chronischen unter täglicher Verabreichung von 0,021 g Zink pro Kilogramm nach 21 Tagen ein. Urin war ohne Eiweiß und Zucker.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

Aus den geschilderten Versuchen ergibt sich, daß dem Zinkion eine Wirkung zukommt, die sich kaum wesentlich von der Allgemeinwirkung der Schwermetalle unterscheidet. Insbesondere muß die Frage, ob das Zink eine Wirkung auf das Zentralnervensystem ähnlich der des Opiums hat, verneint werden. Es haben sich aus unseren Versuchen keinerlei Anhaltspunkte für eine elektive Beeinflussung des Zentralnervensystems ergeben. Es wäre aber nicht undenkbar, daß sich der Mensch anders verhalten würde als die untersuchten Tierarten. Die von H. Schulz angeführten Versuche, bei denen fortgesetzt kleine Gaben von ZnO längere Zeit verabreicht wurden, weisen aber auch nicht auf eine dem Opium ähnliche Wirkung hin. Die beobachteten geringfügigen Erscheinungen auf psychischem Gebiete werden im übrigen als mittelbare Wirkungen des Zinks auf den Kreislauf angesehen. Der Selbstversuch von Rademacher (nach H. Schulz), wobei nach Einnahme von 0,9 g ZnO Schlaftrunkenheit eingetreten ist, erscheint nicht besonders beweisend für eine sedative Wirkung zu sein.

Zusammenfassung.

1. Hühner- und Serumeiweiß werden durch das Zink gefällt. Das Optimum befindet sich wahrscheinlich bei der Konzentration, bei der die Metallionen ziemlich vollständig an Eiweiß gebunden sind, so daß in der Lösung wenig oder keine Metallionen zurückbleiben. Im Überschuß des Metallsalzes oder anderer Salze tritt eine Lösung des gefällten Eiweißes ein.

2. Spuren von Zink wirken auf Eiweißgele (Fibrinflocke) quellungsfördernd, während größere Zinkmengen Entquellung herbeiführen. Bei Agar-Agar tritt die entquellende Wirkung weniger zutage.

3. Lipoide werden durch das Zinkion (ähnlich wie durch Cadmium) fast quantitativ gefällt. Die Konzentrationen, die eine Lipoidfällung, besonders des Cholesterins hervorrufen, lösen den Zinkeiweißniederschlag bereits wieder auf.

4. Geringe Zinkkonzentrationen wirken fördernd auf die Pepsinverdauung ein, größere Konzentrationen hemmen.

5. Die bakterizide Wirkung des Zinks ist gering, was auf die starke Lipoidfällung in den Grenzschichten zurückgeführt wird, wodurch eine Abdichtung entsteht und das Eindringen des Zinks verhindert wird.

6. Das Zink wirkt in Mengen bis herauf zu 5% fördernd auf die Gärtätigkeit der Hefe.

7. Die Wasser- und Saponinhämolyse der roten Blutkörperchen wird durch Zink vermindert oder aufgehoben. Isotonische Zinklösungen hämolysieren nicht.

8. Geringe Konzentrationen des Zinks fördern zunächst die Tätigkeit des Flimmerepithels, um sie dann allmählich zu verlangsamen; große Konzentrationen wirken von Anfang an hemmend.

9. Das isolierte Froschherz wird durch geringe Zinkmengen wenig, durch größere im Sinne einer Lähmung beeinflußt. Bei mittleren Konzentrationen treten durch Halbierung der Kammersystolen Rhythmusstörungen ein, während die Vorhöfe in früherer oder verlangsamter Schlagfolge weiter arbeiten.

10. Der isolierte Darm und Uterus werden durch Zink sehr rasch gewöhnlich unter Abnahme des Tonus gelähmt. Bei hohen Konzentrationen kommt es sekundär zu einer Tonussteigerung. Kleinere Konzentrationen rufen anfangs eine Tätigkeitssteigerung dieser isolierten Organe hervor. Die Wirkungen sind durch giftfreie Lösungen reversibel zu gestalten, nur eine Dauerkontraktur durch hohe Konzentrationen läßt sich nicht wieder beheben. Der Angriffspunkt der lähmenden Wirkung ist die Muskulatur selbst.

11. Ermittelte Dosis letalis:

Frosch.

18,2 mg Zink (Metall)/kg (Injektion in den Brust- oder Schenkellymphsack).

Weiße Maus.

42,5 mg Zink (Metall)/kg (Subkutaninjektion).
57,0 mg Zink (Metall)/kg (perorale Zufuhr).

Kaninchen.

Akute Intoxikation: 0,33 g Zink (Metall)/kg (perorale Zufuhr): Tod nach 6 Stunden.

Chronische Intoxikation: 0,034 g Zink (Metall)/kg täglich bei peroraler Zufuhr: Tod nach 11 Tagen.

Katze.

Akute Intoxikation: 0,057 g Zink (Metall)/kg subkutan: Tod nach 3 Tagen.

Chronische Intoxikation: 0,002 g Zink (Metall)/kg täglich subkutan: Tod nach 21 Tagen.

Erscheinungen.

Frosch.

Abnahme der Spontanbewegungen, Steigerung, dann Herabsetzung der Reflexerregbarkeit bis zur Lähmung unter Abnahme der Blutungsstärke, systolischer bzw. diastolischer Herzstillstand zur Zeit der Lähmung.

Weiße Maus.

Dyspnoe, Urinabgang, Durchfälle.

Kaninchen und Katze.

Wie bei der Maus. Bei der Katze außerdem Erbrechen und Krämpfe. Im Urin kein Eiweiß und Zucker.

12. Anhaltspunkte für eine sedative opiumähnliche Wirkung des Zinkions ließen sich durch die vorstehenden Versuche nicht finden.

Zum Schluß danke ich Herrn Prof. Dr. Kochmann ganz besonders und aufs herzlichste für die Überlassung des Themas und das große meinen Arbeiten gewidmete Interesse.

Lebenslauf.

Ich, Horst Jaeger, Verfasser der vorliegenden Arbeit, wurde am 5. November 1903 zu Magdeburg als Sohn des Ingenieurs Fritz Jaeger geboren, absolvierte das Stadtgymnasium zu Halle a. S., das ich am 15. März 1923 mit dem Reifezeugnis verließ, und widmete mich von da ab bis zum 15. März 1929 dem Studium der Medizin, und zwar zu Halle und Jena, wo ich am 29. Juni 1926 die medizinische Vorprüfung bestand. Meine Fachordinarien waren bis dahin in Halle Herr Professor Dr. H. Stieve, die Herren Professoren Eisler und Wetzel und Herr Geh. Medizinalrat Professor Dr. E. Abderhalden; in Jena Herr Geh. Hofrat Professor Dr. Maurer und Herr Geh. Hofrat Professor Dr. Biedermann.

Nach Halle zurückgekehrt, genoß ich meine klinische Ausbildung daselbst unter den Herren Professoren Voelcker, Stieda, Volkmann, Volhard, Brugsch, Grund, Nürnberger, Denker, Eckert-Möbius, Clausen, Hauptmann, Goebel, Grouven, Beneke, Kochmann, Schmidt und Pietrusky.

Am 24. Dezember 1929 bestand ich mein medizinisches Staatsexamen und am 26. Februar 1930 die Doktorprüfung.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.